

LE DOSSIER

DMLA : actualités

Génétique de la DMLA

RÉSUMÉ : La DMLA est une maladie multifactorielle et polygénique combinant des facteurs de risque environnementaux (tabac, nutritionnels...) à des facteurs liés au mode de vie et à des facteurs génétiques.

La part des facteurs génétiques dans la prédisposition à développer la maladie est prépondérante car la combinaison de deux facteurs génétiques majeurs (*CFH* et *HTRA1/ARMS2*) expliquerait environ 50 à 60 % des cas. En outre, ces facteurs génétiques sont parfois associés à des formes particulières de la maladie.

L'ensemble de ces caractéristiques aura sans doute pour conséquence une approche personnalisée de la maladie et des patients souffrant de DMLA.



→ J. ZERBIB, N. LEVEZIEL,
E. SOUIED

Service d'Ophtalmologie du
Professeur Eric Souied, CRETEIL.

La DMLA est une maladie multifactorielle associant des facteurs de risque environnementaux et des facteurs génétiques prédisposants ou protecteurs. En 2005, deux gènes forts de susceptibilité à la DMLA, *CFH* et *ARMS2*, ont été identifiés sur les chromosomes 1 et 10.

Gène du facteur H du complément (*CFH*)

Le facteur H du complément est un élément majeur régulant la cascade du complément. Le facteur de susceptibilité génétique correspond à un polymorphisme entraînant le remplacement d'une tyrosine par une histidine en position 402 (Y402H) de la protéine. Cette région est un domaine qui fixe l'héparine et la CRP, et il est donc probable que le changement d'acide aminé puisse modifier partiellement la régulation des processus inflammatoires dans la rétine. Ces résultats ont été répliqués dans différentes populations et dans les différentes DMLA.

Il est important de noter que la fréquence de l'allèle à risque est élevée dans la population générale de l'ordre de 0,38, et qu'il s'agit d'un facteur fort de susceptibilité à la DMLA. En effet, les odds

ratio sont aux alentours de 2 à 3 chez les individus porteurs d'un variant à risque pour le gène *CFH* (hétérozygotes) et aux alentours de 5-6 et même supérieurs chez les individus porteurs de 2 variants à risque pour ce gène (homozygotes). La découverte de ce facteur pourrait donner lieu à de nouvelles pistes thérapeutiques visant à réguler les phénomènes d'inflammation pouvant constituer le substrat physiopathologique de la maladie.

Gène *ARMS2*

Plusieurs études d'association ont identifiés un deuxième locus sur le chromosome 10 en 10q26. Il existe au niveau de cette région 3 gènes en déséquilibre de liaison. Il s'agit du gène *PLEKHA1*, du gène *HTRA1* et du gène *LOC387715* également appelé *ARMS2* (Age-Related Maculopathy Susceptibility 2). Les fonctions précises de ces gènes dans la rétine sont peu connues. D'après les différentes études, le gène *ARMS2* apparaîtrait comme le gène de susceptibilité à la DMLA, porté par le polymorphisme *A69S*. Comme pour le gène *CFH*, la fréquence de l'allèle à risque pour le gène *ARMS2* est élevée dans la population générale, elle est estimée à 0,17 et il représente également un risque fort de susceptibilité. En effet, les odds ratio

LE DOSSIER

DMLA : actualités

sont aux alentours de 2-3 chez les individus porteurs d'un variant à risque pour ce gène (homozygotes) et aux alentours de 7-8 chez les individus porteurs de 2 variants à risque (homozygotes).

Ces deux gènes sont des facteurs forts de susceptibilité à la DMLA. Rivera *et al.* estiment que les individus doubles homozygotes porteurs des variants à risque de *ARMS2* et du *CFH* ont un OR de 57,6 de développer une DMLA. Scholl *et al.* évaluent que les individus homozygotes pour les allèles à risque des gènes *CFH*, *ARMS2* et *C2* ont un risque multiplié par 250 de développer la maladie par rapport à des individus ne portant aucun variant à risque pour ces 3 gènes. Il estime que 10 % de la population ont un risque multiplié par 40 de développer la maladie et que 1 % de la population, homozygotes pour les variants à risque de ces 3 gènes, ont un risque multiplié par 250 par rapport aux individus ne portant aucun variant à risque pour ces 3 gènes (environ de 2 % de la population).

Autres gènes impliqués

A l'instar du *CFH*, d'autres facteurs impliqués dans la cascade du complément apparaissent comme des facteurs de susceptibilité. Des études montrent en effet que des variants génétiques du facteur B ainsi que des composants C2 et C3 du complément sont associés à la DMLA. Un certain nombre d'autres gènes ont également été montrés comme associés à la maladie (*VEGF*, *LIPC*, *SCARB1*...)

Interactions gènes-environnement

Des interactions entre les gènes et l'environnement ont pu être mises en évidence de façon inconstante dans la littérature. Néanmoins, récemment, les résultats de

la *Rotterdam Study* publiés en 2011 sur un grand nombre de patients ont montré des interactions entre les gènes *CFH* et *ARMS2* et les apports alimentaires en nutriments riches en EPA/DHA, lutéine/zéaxanthine, zinc et β carotène, Une consommation élevée en nutriments aux propriétés anti-oxydantes diminue le risque de développer une MLA chez les individus à haut risque génétique.

Facteurs génétiques et réponse thérapeutique

De plus en plus d'études ont étudié la réponse aux différents traitements de la DMLA en fonction des facteurs de susceptibilité génétique, en particulier concernant les antioxydants et la réponse aux anti-VEGF. Une réponse différente en fonction du génotype des patients a pu être mise en évidence pour ces traitements. Une méta-analyse sur le sujet, regroupant 10 études et 1 510 patients, a été publiée dans *Plos One* en 2012 et conclut à une association du variant Y402H avec la réponse au traitement, en particulier pour les anti-VEGF.

Bibliographie

1. HADDAD S, CHEN CA, SANTANGELO SL *et al.* The genetics of age-related macular degeneration: a review of progress to date. *Surv Ophthalmol*, 2006 ; 51 : 316-363. Review.
2. RIVERA A, FISHER SA, FRITSCH LG *et al.* Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet*, 2005 ; 14 : 3 227-3 236.
3. SCHOLL HP, FLECKENSTEIN M, FRITSCH LG *et al.* *CFH*, *C3* and *ARMS2* are significant risk loci for susceptibility but not for disease progression of geographic atrophy due to AMD. *PLoS One*, 2009 ; 4 : e7418.
4. HO L, VAN LEEUWEN R, WITTEMAN JC *et al.* Reducing the genetic risk of age-related macular degeneration with dietary antioxidants, zinc, and ω -3 fatty acids: the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol*, 2011 ; 129 : 758-766.
5. CHEN H, YU KD, XU GZ. Association between variant Y402H in age-related macular degeneration (AMD) susceptibility gene *CFH* and treatment response of AMD: a meta-analysis. *PLoS One*, 2012 ; 7 : e42464.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Le laboratoire Alsanza, un nouveau venu à la SFO

Alsanza, fabricant allemand de liquides médicaux et pharmaceutiques avec une expertise de plusieurs décennies, étend ses activités en ophtalmologie en se focalisant principalement dans les dispositifs chirurgicaux tels que :

- implants Premium (toriques, multifocaux, multifocaux toriques),
- implants monofocaux,
- solutions viscoélastiques,
- solutions d'irrigation,
- injecteurs,
- phaco.

L'expertise d'Alsanza se situe aussi bien en innovation, qu'en développement, en fabrication comme en distribution. Alsanza a récemment ouvert sa filiale française, une première étape dans sa stratégie d'implantation directe mondiale en complément de son réseau de distribution.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Alsanza